

# Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari





<b>Premessa</b>	<b>5</b>
<b>Introduzione</b>	<b>6</b>
<b>I medicinali di origine biologica</b>	<b>7</b>
<b>I medicinali biosimilari</b>	<b>9</b>
<b>Normativa vigente in UE in merito ai medicinali biosimilari</b>	<b>11</b>
<b>Denominazione e identificazione dei farmaci biologici, compresi i farmaci biosimilari</b>	<b>14</b>
<b>Sicurezza dei prodotti biosimilari</b>	<b>15</b>
<b>L'estrapolazione delle indicazioni terapeutiche</b>	<b>17</b>
<b>Utilizzo di biosimilari nell'ambito della Legge n.648/1996</b>	<b>18</b>
<b>Ruolo dei biosimilari nel Servizio Sanitario italiano</b>	<b>20</b>
<b>I biosimilari come alternativa ai prodotti originatori: la questione della sostituibilità</b>	<b>21</b>
<b>Conclusioni</b>	<b>23</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>24</b>





Con il presente documento l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) fornisce agli operatori sanitari e ai cittadini informazioni chiare, trasparenti e convalidate sui medicinali biosimilari, in particolare riguardo i seguenti aspetti:

- definizione e principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e biosimilari;
- inquadramento delle normative regolatorie vigenti nell’UE in merito ai medicinali biosimilari;
- ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).



Le biotecnologie hanno permesso lo sviluppo di trattamenti per un'ampia varietà di malattie di grande rilievo clinico ed epidemiologico fornendo risposte fondamentali alla crescente domanda di salute della popolazione. Ad oggi, a livello mondiale, milioni di persone hanno già beneficiato dei medicinali biologici approvati per la cura o la prevenzione di molte malattie quali, ad esempio, malattie infiammatorie, autoimmuni, neurologiche e degenerative, insufficienza renale cronica, tumori, ecc.

Le terapie derivanti dalle biotecnologie sono gravate da enormi sforzi e investimenti in tutti gli stadi che ne caratterizzano lo sviluppo, dalle fasi di ricerca al sofisticato processo produttivo, fino all'accesso al mercato e alla dispensazione delle cure. Ciò pone un problema rilevante in termini di sostenibilità economica per identificare e definire la migliore allocazione delle risorse disponibili. Se da un lato un vasto numero di farmaci biotecnologici è in fase di sviluppo clinico, dall'altro la prima generazione di questi farmaci ha già superato, o è in procinto di superare, la scadenza brevettuale.

La perdita della copertura brevettuale permette l'entrata sulla scena terapeutica dei farmaci cosiddetti "**biosimilari**", medicinali "simili" per qualità, efficacia e sicurezza ai prodotti biologici originatori di riferimento e non più soggetti a copertura brevettuale. La disponibilità dei prodotti biosimilari genera una concorrenza rispetto ai prodotti originatori e rappresenta perciò un fattore importante. Quindi, i medicinali biosimilari costituiscono un'opzione terapeutica a costo inferiore per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), producendo importanti risvolti sulla possibilità di trattamento di un numero maggiore di pazienti e sull'accesso a terapie ad alto impatto economico.



La definizione di medicinale biologico fornita dall'EMA è la seguente: *“Un medicinale biologico è quello che contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica o ottenuti attraverso un processo biologico, e che necessita di una rigorosa standardizzazione delle fasi di produzione e di controlli chimico-fisici e biologici integrati; alcune di queste sostanze attive possono essere già presenti nell'organismo umano ad esempio proteine come l'insulina, l'ormone della crescita e l'eritropoietina. I medicinali biologici sono molecole più grandi e più complesse rispetto ai medicinali non biologici. Soltanto gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità”* (EMA/837505/2011).

Tra i **medicinali biologici** sono compresi anche i **medicinali biotecnologici** che derivano dai seguenti processi di produzione: tecnologie da DNA ricombinante; espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese cellule trasformate di mammiferi; metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali (Doc. Ref. EMEA/74562/2006 Rev1).

Appartengono alla categoria dei farmaci biologici **ormoni ed enzimi, emoderivati e medicinali immunologici** come sieri e vaccini, immunoglobuline ed allergeni, anticorpi monoclonali.

I medicinali biologici differiscono dalle sostanze attive sintetizzate tramite metodiche di chimica farmaceutica tradizionale per molti aspetti tra i quali, ad esempio, la dimensione molecolare, la complessità strutturale, la stabilità del prodotto finale, il profilo delle impurezze e la possibilità di differenti modifiche co- e post-traduzionali rilevanti (ad esempio, differenti profili di glicosilazione). Inoltre, mentre i farmaci tradizionali costituiti da piccole molecole sono prodotti tramite sintesi chimica, la maggior parte dei farmaci biologici, essendo prodotti tramite procedimenti che operano su sistemi viventi (microrganismi o cellule animali), presentano numerosi aspetti di eterogeneità legati alla cellula ospite utilizzata, ai plasmidi impiegati per transfettare la cellula ospite e, quindi, trasferire il gene necessario per indurre l'espressione della proteina voluta, nonché alle condizioni di crescita e fermentazione e alle differenti metodiche di purificazione. Tali processi introducono elementi di differenziazione e non sono immediatamente trasferibili da un laboratorio ad un altro, contribuendo a determinare l'unicità del prodotto. Il processo di produzione di tali farmaci è talmente caratterizzante che si può affermare che *“il prodotto è il processo di produzione”* (Karson KL., Nature Biotecnol, 2005).

La struttura molecolare e il processo di produzione dei farmaci biologici giocano un ruolo importante nel determinarne il potenziale immunogenico del farmaco stesso



definito come la capacità di indurre una reazione immunitaria nell'organismo. Tali molecole, infatti, possono essere riconosciute come “*non-self*” dall'organismo del paziente ed essere, in qualche caso, neutralizzate nel loro effetto, riducendo l'efficacia della terapia. La maggior parte delle risposte immunitarie indesiderate indotte dai prodotti biologici sono moderate e non producono effetti negativi rilevanti nella persona che li assume. Non si può escludere, tuttavia, che possano verificarsi effetti nocivi gravi a detrimento della salute del paziente e dell'efficacia e della sicurezza della cura.

Da quanto esposto è evidente come i farmaci biologici, per la variabilità intrinseca delle molecole e per la complessità delle tecniche di produzione, siano particolarmente difficili da caratterizzare e da riprodurre, al punto tale che alcune differenze possono sussistere anche tra i diversi lotti di uno stesso prodotto. Per questo motivo, le Autorità regolatorie richiedono per la caratterizzazione e il controllo di qualità e di sicurezza dei medicinali biologici, oltre agli esami fisico-chimico-biologici e la descrizione dettagliata del processo di produzione, anche informazioni sul potenziale immunogenico e sui problemi di sicurezza che da questo possono derivare.



Con il termine “biosimilare” viene indicato un medicinale, autorizzato in Europa ad esito di una procedura registrativa, simile a un prodotto biologico di riferimento già autorizzato e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale.

In particolare, il concetto di “medicinale biologico simile” è stato introdotto nella legislazione dell'Unione Europea dalla Direttiva 2001/83/EC e successive modificazioni,<sup>1</sup> che all'articolo 10 (4) ha fornito una definizione implicita di prodotto biosimilare, successivamente recepita nella normativa italiana tramite il decreto legislativo n.219/2006 all'articolo 10 punto 7, come segue: *“Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione di medicinale generico a causa, in particolare, di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni. I dati supplementari da fornire soddisfano i criteri pertinenti di cui all'allegato tecnico sulla domanda di AIC e le relative linee guida. Non è necessario fornire i risultati delle altre prove e sperimentazioni contenuti nel dossier del medicinale di riferimento. Se i risultati presentati non sono ritenuti sufficienti a garantire l'equivalenza del biogenerico o biosimilare con il medicinale biologico di riferimento è presentata una domanda nel rispetto di tutti i requisiti previsti dall'articolo 8”*<sup>2</sup>

Nel settembre 2012 l'EMA ha diffuso un documento in cui è riportata la seguente definizione: *“Per medicinale biosimilare si intende un medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato (il così detto “medicinale di riferimento”). I medicinali biosimilari, dunque, differiscono dai farmaci generici che hanno strutture chimiche più semplici e che sono considerati identici ai loro medicinali di riferimento. Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, tuttavia possano essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione. Come il medicinale biologico di riferimento, anche il biosimilare presenta un certo grado di variabilità naturale. Un biosimilare viene approvato quando è stato dimostrato che tale variabilità naturale ed eventuali differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sicurezza o sull'efficacia.”* (Questions and Answers on biosimilar medicines EMA/837805/2011 del 27 settembre 2012). Un biosimilare e il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti mediante processi produttivi differenti, non sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia.

<sup>1</sup>Direttiva 2003/63/EC e Direttiva 2004/27/EC.

<sup>2</sup>EMA/940451/2001 “EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications”



Si suggerisce, inoltre, la lettura della “**Guida informativa sui medicinali biosimilari**” (maggio 2017), pubblicata dall’EMA e dalla Commissione Europea e sviluppata con il contributo di esperti degli Stati membri con l’obiettivo di fornire agli operatori sanitari informazioni di riferimento, sia sotto il profilo scientifico che regolatorio, sull’uso di questi medicinali. La Guida informativa è disponibile al seguente link:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2017/05/news\\_detail\\_002739.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/05/news_detail_002739.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

Si consiglia, infine, la lettura del Documento di consenso “**Cosa c’è da sapere riguardo ai Medicinali Biosimilari - Informazioni per i pazienti**”, pubblicato dall’EMA e dalla Commissione Europea (gennaio 2017) e redatto da e per i pazienti con i rappresentanti delle parti interessate (es. il Forum Europeo dei pazienti, la Federazione Europea del morbo di Crohn e Associazioni della Colite Ulcerosa (EFCCA), il Comitato permanente dei medici europei (CPME), la Federazione europea delle industrie e delle associazioni farmaceutiche (EFPIA), l’Associazione europea per le bioindustrie (*EuropaBio e Medicines for Europe*). Il documento di consenso è consultabile al link:

<http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/20961>



La normativa europea costituisce il primo esempio di regolamentazione del processo di autorizzazione dei biosimilari. A questa si sono ispirati l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e molti paesi in tutto il mondo, inclusi USA, Canada, Australia e Giappone. Nell'Unione Europea, tutte le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali biotecnologici, incluse quelle per i biosimilari, sono esaminate dall'EMA attraverso la procedura centralizzata; di conseguenza l'autorizzazione all'immissione in commercio che ne deriva è valida in tutti gli Stati Membri dell'Unione Europea. Altri medicinali di origine biologica possono anche essere autorizzati con procedure nazionali, di mutuo riconoscimento e/o decentrate dalle Autorità regolatorie dei singoli Stati Membri, sulla base degli stessi standard scientifici e regolatori richiesti da procedure centralizzate presso EMA.

Affinché la procedura possa essere intrapresa, è anzitutto necessario che il prodotto di riferimento, al quale la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto biosimilare si riferisce, sia un medicinale che abbia ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Area Economica Europea (EEA) sulla base di un dossier di registrazione completo, in accordo con quanto previsto dall'articolo 8 della Direttiva 2001/83/EC. Inoltre, al fine di poter disporre di dati facilmente comparabili e coerenti tra loro, un solo prodotto "originator" deve essere utilizzato negli studi comparativi.

La linea guida EMA del 23 ottobre 2014 "Guideline on similar biological medicinal products" (CHMP/437/04 Rev 1) ha chiarito anche che al fine di favorire lo sviluppo dei biosimilari e di evitare la ripetizione di studi clinici non necessari, è possibile condurre alcuni studi clinici e non clinici (in vivo) utilizzando come originatore anche un medicinale autorizzato al di fuori dell'EEA da parte di un'Autorità regolatoria che opera con standard scientifici e regolatori pari a quelli dell'EMA (es. Paesi ICH<sup>3</sup>).

Come previsto dalla normativa e al fine di fornire orientamenti alle industrie produttrici, l'EMA ha pubblicato dei *Concept Paper* e delle linee guida, sia generali per i prodotti biosimilari, sia modulo-CTD (*Common Technical Document*)-specifiche (riguardanti aspetti specifici della dimostrazione della biosimilarità rispetto a parametri di qualità, studi non clinici e clinici), sia specifiche per le singole categorie di medicinali biosimilari (es. eritropoietine, ormone della crescita, G-CSF, anticorpi monoclonali, ecc.). Tali linee guida sono revisionate con cadenza regolare in modo da

<sup>3</sup>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) riunisce le autorità regolatorie dei farmaci di Europa, Giappone e USA ed esperti dell'industria farmaceutica per discutere aspetti tecnici e scientifici della registrazione dei prodotti farmaceutici e ridurre la duplicazione di test sperimentali ed ottenere la più ampia armonizzazione nell'interpretazione ed applicazione delle linee guida tecniche e dei requisiti per la registrazione del farmaco.

riflettere l'esperienza acquisita con le procedure di autorizzazione di prodotti biosimilari già registrati, o comunque avviate, e tenere conto dell'evoluzione della scienza e della tecnologia.

Le diverse linee guida sono consultabili su una pagina dedicata del sito EMA al seguente link:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c)

Poiché il principio attivo di un medicinale biosimilare è essenzialmente simile ma non identico a quello del medicinale biologico di riferimento, la documentazione che deve essere presentata per l'AIC di un prodotto biosimilare è differente da quella necessaria per i farmaci generici (medicinali non biologici), per i quali oltre ai dati completi sulla qualità del prodotto, è generalmente sufficiente presentare i risultati degli studi di bioequivalenza (Dir. 2003/63/EC, Ann I, P.II).

La normativa richiede che il programma di ricerca e sviluppo sia volto a dimostrare la “biosimilarità” intesa come la comparabilità tra il biosimilare ed il suo prodotto di riferimento, attraverso **“l’esercizio di comparabilità”**, ovvero l’insieme di una serie di procedure di confronto graduale (*stepwise*) che inizia con gli studi di qualità (comparabilità fisico-chimiche e biologiche) e prosegue con la valutazione della comparabilità non-clinica (studi non clinici comparativi) e clinica (studi clinici comparativi) per la valutazione dell’efficacia e della sicurezza. Tali studi includono la valutazione dell’immunogenicità sia in fase pre-clinica che clinica. **L’obiettivo primario dell’esercizio di comparabilità è la dimostrazione della similarità (*similarity throughout*), attraverso studi disegnati in modo tale da individuare le eventuali differenze di qualità tra il biosimilare e il prodotto di riferimento e assicurare che queste non si traducano in differenze cliniche rilevanti in termini di sicurezza ed efficacia tra i due prodotti.**

Negli studi di qualità la comparabilità è stabilita con riferimento alla struttura molecolare e deve essere dimostrata tramite una completa caratterizzazione analitica, studi di legame al recettore (se applicabili), biotest e adeguati studi su animali, tutti da eseguire in modo rigorosamente comparativo tra biosimilare e prodotto di riferimento. L’esercizio di comparabilità pre-clinica e clinica è effettuato mediante specifici studi controllati di valutazione delle proprietà tossicologiche, del profilo farmacocinetico e farmacodinamico, della sicurezza e dell’efficacia clinica<sup>4</sup>.

<sup>4</sup>Con riferimento, in particolare, ai dati di qualità, per il prodotto biosimilare devono essere dimostrati i requisiti previsti dal Modulo 3, come definiti dall'Allegato I alla Direttiva 2001/83/EC e ss. mm., nonché soddisfatti i requisiti tecnici previsti dalla Farmacopea Europea e ogni altro requisito addizionale previsto dalle linee EMA e ICH. Gli studi clinici che portano alla registrazione di un farmaco biosimilare sono consultabili sull'EPAR del farmaco stesso.



L'esercizio di comparabilità è quindi basato su un robusto confronto “testa a testa” tra il biosimilare e il medicinale di riferimento, secondo specifici standard di qualità, sicurezza ed efficacia, avendo definito a priori le differenze ritenute accettabili, poiché non clinicamente rilevanti.



## Denominazione e identificazione dei farmaci biologici, compresi i farmaci biosimilari

Come richiesto dalla normativa europea, tutti i farmaci autorizzati alla commercializzazione devono presentare una denominazione commerciale che può essere costituita da un nome di fantasia (*brand*) oppure dalla denominazione del principio attivo<sup>5</sup> seguita da un marchio o dal nome dell'azienda titolare di AIC. Pertanto, ogni farmaco biologico, inclusi i biosimilari, è chiaramente identificabile attraverso una denominazione univoca formalmente approvata dalle Autorità regolatorie competenti come parte del processo di autorizzazione. La denominazione commerciale approvata, insieme al numero di lotto, è importante per una chiara identificazione del farmaco ai fini del monitoraggio delle reazioni avverse e per raccogliere le informazioni sul farmaco e quindi garantirne la tracciabilità.

---

<sup>5</sup>La denominazione del principio attivo o INN (*International Non Proprietary Name*) viene valutata e registrata dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) a seguito della presentazione di una domanda da parte del produttore del medicinale. Rispetto ai farmaci biologici e biotecnologici l'OMS adotta un sistema di denominazione formulato da un apposito comitato di esperti dell'OMS (*INN Expert Group*). La metodologia corrente di denominazione di prodotti biologici è attualmente in revisione, in particolare si stanno studiando diversi approcci per sviluppare un nuovo sistema di nomenclatura dei farmaci biologici.



I medicinali biosimilari vengono prodotti secondo gli stessi standard qualitativi richiesti per gli altri medicinali (es. prodotti di sintesi chimica e biologici di riferimento) in linea ai principi di *Good Manufacturing Practice* (GMP) e i produttori sono tenuti ad istituire, secondo le normative vigenti, un sistema di farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza del prodotto. Tale sistema di farmacovigilanza è sottoposto a controlli da parte delle Autorità regolatorie sia in fase pre-autorizzativa sia durante la commercializzazione. Ogni azienda è tenuta a presentare, unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, un piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan*; EU-RMP). L'EU-RMP deve esplicitare in dettaglio il sistema di gestione del rischio, descrivendo il profilo di sicurezza del farmaco e tenendo conto anche di quello del corrispondente medicinale di riferimento, e delineare le modalità con cui il produttore continuerà a monitorare la sicurezza e l'efficacia del medicinale e le misure che i titolari dell'autorizzazione intendono introdurre per prevenire o minimizzare gli eventuali rischi durante l'uso del medicinale, ivi compresa un'eventuale modificazione dell'efficacia nella pratica clinica. L'EU-RMP deve essere approvato dalle Autorità competenti prima che il farmaco sia commercializzato. Ogni farmaco originatore o biosimilare, autorizzato dall'EMA o da qualsiasi altra Autorità Competente nazionale europea, ha un EU-RMP. Un EU-RMP può, inoltre, essere richiesto durante il ciclo di vita di qualunque farmaco biologico nel caso in cui vengano apportati importanti cambiamenti nei processi produttivi (es. darbepoetina) o modifiche a livello della formulazione (es. trastuzumab sottocute) in grado di influenzare l'efficacia e la sicurezza del farmaco.

La normativa in materia di farmacovigilanza (Direttiva 2010/84/EU) prevede che per tutti i prodotti medicinali nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nel Foglio Illustrativo (FI) debba essere incluso un testo standard che incoraggi gli operatori sanitari e i pazienti a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa al farmaco (*Adverse Drug Reaction* - ADR) in conformità con i sistemi nazionali di segnalazione spontanea. Per le comunicazioni di ADR dei prodotti biologici, inclusi i biosimilari, la chiara identificazione del farmaco è di particolare importanza. Pertanto, la legislazione europea richiede che ogni segnalazione di reazioni avverse a un farmaco biologico debba includere la denominazione del prodotto, così come approvato, e il numero di lotto.

Inoltre, la menzionata Direttiva 2010/84/EU classifica i medicinali biologici e i biosimilari come “priorità” per le attività di farmacovigilanza e ne impone l'inclusione in una specifica lista di prodotti soggetti a monitoraggio addizionale.<sup>6</sup> La medesima Direttiva pre-

<sup>6</sup>Sono sottoposti a monitoraggio addizionale tutti i nuovi medicinali autorizzati in EU a partire dal gennaio 2011; tutti i farmaci biologici, inclusi i vaccini e i prodotti derivati dal plasma, autorizzati in EU a partire dal gennaio 2011; i farmaci ai quali sia stata rilasciata un'autorizzazione condizionale (*Conditional approval*, dove il titolare dell'AIC deve fornire ulteriori dati circa il medicinale) oppure approvati in **circostanze eccezionali** (casi in cui persistono specifiche ragioni per cui il

vede, inoltre, che i medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale debbano riportare un triangolo nero capovolto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo, con lo scopo di incoraggiare attivamente gli operatori sanitari e i cittadini a segnalare eventuali sospette reazioni avverse. I medicinali restano soggetti a monitoraggio addizionale per un periodo di almeno cinque anni, o fino a quando non siano venute meno le condizioni che hanno determinato la necessità di tale monitoraggio (cfr. il documento EMA “*Guideline on good pharmacovigilance practices*” (GVP) al link: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c))

La Rete Nazionale di Farmacovigilanza ed il sistema EudraVigilance rappresentano strumenti essenziali di implementazione della legislazione europea attraverso la raccolta, la gestione e l’analisi delle segnalazioni di sospette ADR a farmaci biologici e biosimilari. Le attività previste dalla normativa di farmacovigilanza consentono di aumentare la trasparenza, la comunicazione e la fiducia tra le istituzioni e i cittadini per il corretto utilizzo dei farmaci biologici e dei biosimilari.

Infine, la Direttiva 2010/84/EU dispone che l’autorizzazione all’immissione in commercio di nuovi medicinali, siano essi originatori o biosimilari, possa essere subordinata alla condizione di eseguire studi post-autorizzativi di sicurezza (PASS) e/o di efficacia (PAES). Gli studi PASS hanno l’obiettivo di identificare, caratterizzare e quantificare un rischio per la sicurezza o confermare il profilo di sicurezza del farmaco, oppure misurare l’efficacia delle misure di gestione dei rischi durante la commercializzazione del farmaco (in questo ambito rientrano, nello specifico, i fenomeni di immunogenicità che rappresentano un problema di sicurezza essenziale di qualsiasi farmaco biologico e che sono obbligatoriamente gestiti nell’EU-RMP). Gli studi PAES hanno, invece, l’obiettivo di valutare e confermare l’efficacia in casi in cui esistano incertezze relative ad alcuni aspetti dell’efficacia che possono essere chiarite solo dopo la commercializzazione e l’utilizzo nella pratica clinica.

La Direttiva 2010/84/EU è consultabile sul sito dell’EMA al seguente indirizzo link: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000199.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3)

Si consiglia, inoltre, la lettura della sezione del portale AIFA **Come segnalare una sospetta reazione avversa** che fornisce indicazioni circa le modalità di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR). La sezione è disponibile al link:

<http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

---

produttore non possa fornire un set completo di dati); medicinali per i quali le autorità competenti richiedono l’esecuzione di ulteriori studi, ad esempio sul loro utilizzo nel lungo termine o sugli effetti indesiderati rari osservati nel corso degli studi clinici. Qualsiasi farmaco, inoltre, può essere sottoposto a monitoraggio addizionale sulla base del parere del *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC).



I farmaci biologici sono spesso autorizzati per più indicazioni terapeutiche. L'estrapolazione delle indicazioni dall'originatore al biosimilare è stata riconosciuta dall'EMA, che afferma: *“Nel caso in cui il farmaco originatore sia autorizzato per più di una indicazione, l'efficacia e la sicurezza del farmaco biosimilare devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ogni singola indicazione. In taluni casi può essere possibile estrapolare la somiglianza terapeutica dimostrata in un'indicazione ad altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento. La giustificazione per l'estrapolazione dovrà tener conto, ad esempio, dell'esperienza clinica, dei dati disponibili in letteratura, del meccanismo d'azione e dei recettori coinvolti nelle diverse indicazioni. Devono anche essere investigati eventuali problemi di sicurezza in differenti sottopopolazioni. In ogni caso, l'azienda produttrice deve giustificare l'approccio utilizzato durante lo sviluppo del prodotto consultando l'EMA per eventuali chiarimenti di natura scientifica e regolatoria prima dell'inizio del programma di sviluppo”* (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005).

La possibilità di estrapolare alcune indicazioni si basa sempre sulla dimostrata comparabilità tra il biosimilare e il prodotto di riferimento rispetto agli standard di qualità, sicurezza ed efficacia nella specifica indicazione del prodotto di riferimento approvato. Solo dopo che siano state dimostrate la comparabilità della qualità e la comparabilità pre-clinica e clinica, è ammissibile che nel dossier di un prodotto biosimilare si faccia riferimento ai dati clinici ottenuti con il prodotto di riferimento e descritti nella letteratura e nei relativi dossier.

Va altresì sottolineato che il *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) dell'EMA stabilisce caso per caso e preventivamente se le indicazioni multiple possano essere estrapolate sulla base di considerazioni ed evidenze scientifiche derivanti da un approfondito esercizio di comparabilità. Tale estrapolazione non è pertanto automatica.

Si aggiunga, infine, che l'estrapolazione è un principio scientifico e regolatorio esercitato da molti anni su tutti i farmaci biotecnologici, sia nel caso di importanti variazioni nei processi di produzione, sia nel caso dell'immissione in commercio di nuove formulazioni dello stesso farmaco biotecnologico. Tali processi possono, infatti, richiedere la conduzione di studi clinici in almeno una delle indicazioni approvate e l'estrapolazione per le altre indicazioni, come avvenuto ad esempio nel 2008 con la darbepoetina (estrapolazione delle indicazioni nei pazienti con anemia e affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia) o più recentemente con l'immissione in commercio del trastuzumab sottocute (estrapolazione alla formulazione sottocutanea delle indicazioni della formulazione endovena nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico).



In Italia sono in vigore disposizioni normative specifiche volte a facilitare l'accesso alle terapie in caso di assenza di valide alternative autorizzate. In particolare, la legge n.648/96 ha previsto, tra l'altro, che per il trattamento di una patologia per la quale non sia disponibile una valida alternativa terapeutica possono essere impiegati ed erogati a carico del SSN farmaci autorizzati per altra indicazione terapeutica (utilizzo *off-label*) e per i quali siano disponibili dati di sicurezza ed efficacia raccolti in studi clinici almeno di fase II, previo parere della Commissione consultiva Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA. Inoltre, ai sensi dell'articolo 3 del Decreto legge 20 marzo 2014, n.36, convertito con modificazioni nella legge 16 maggio 2014, n.79, anche quando vi sia alternativa terapeutica valida, possono essere utilizzati e rimborsati dal SSN anche medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza.

I medicinali che acquisiscono parere favorevole dalla CTS vengono inseriti in un apposito elenco, così come stabilito dal Provvedimento del 20 luglio 2000 "Istituzione dell'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della legge n.648/96".

Il medesimo provvedimento ha indicato come requisiti minimi affinché un farmaco possa essere inserito in tale elenco – e sia dunque a carico del SSN – che siano disponibili adeguati dati di sicurezza ed efficacia raccolti in studi clinici almeno di fase II e, se del caso, che siano posti in essere idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti. Lo stesso requisito di presenza di studi clinici adeguati almeno di fase II si applica anche per i farmaci impiegati per una indicazione *off-label* in presenza di alternative terapeutiche autorizzate, ma più onerose per il SSN.

Anche i prodotti biologici possono essere utilizzati per l'uso *off-label*, e quindi nel caso di un medicinale biosimilare il cui corrispondente medicinale biologico di riferimento sia già stato autorizzato per l'utilizzo *off-label* e sia, quindi, presente nel richiamato elenco, l'inserimento del biosimilare non è automatico, ma viene verificato caso per caso dalla CTS, che si riserva la possibilità di esprimere il proprio parere sulla base delle evidenze scientifiche e della letteratura disponibili, dell'esperienza clinica e dell'eventuale riconducibilità dell'azione terapeutica ad un identico meccanismo d'azione.

La CTS ha inoltre recentemente definito i "Criteri generali per la valutazione dell'inserimento di farmaci biosimilari nelle liste di cui alla Legge n.648/96 per le indicazioni



per le quali è disponibile il rispettivo originatore". Tali criteri prevedono che, in accordo con le raccomandazioni delle linee guida dell'EMA per le indicazioni autorizzate, l'estrapolazione delle indicazioni *off-label* da un farmaco originatore al rispettivo biosimilare debba essere condotta comunque caso per caso e nel rispetto dei medesimi principi, che sono in dettaglio:

1. individuazione di tutti gli elementi del *comparability exercise* riguardanti qualità, preclinica e clinica contenuti nell'EPAR e utilizzati dall'EMA per dimostrare che tra i due farmaci oggetto dell'esercizio di comparabilità non esistono differenze rilevanti che possano suggerire una modificazione del rapporto rischio/beneficio. Ciò dovrà essere valutato per tutte le indicazioni approvate direttamente o estrapolate da EMA. Si dovranno, ad esempio, valutare i dati e le conclusioni delle sezioni riguardanti la farmacodinamica pre-clinica e clinica e l'immunogenicità;
2. verifica volta ad appurare se il meccanismo d'azione del farmaco nell'indicazione autorizzata e rimborsata ai sensi della legge n.648/96 sia riconducibile o meno a caratteristiche della molecola diverse da quelle valutate e approvate nel *comparability exercise*;
3. verifica dell'assenza di specifiche tematiche di sicurezza (*safety concerns*) legati all'indicazione in esame.

Per particolari farmaci e particolari indicazioni può essere ritenuta necessaria la presenza di studi *bridging* (ad esempio, quando il meccanismo d'azione nell'indicazione inserita nelle liste ai sensi della Legge n.648/96 non è riconducibile a quello estrapolabile dall'EPAR del biosimilare).



I farmaci biologici rappresentano una risorsa terapeutica essenziale per il trattamento di una varietà di malattie gravi e debilitanti, per molte delle quali non erano in passato disponibili opzioni terapeutiche efficaci. Per motivi di sviluppo e produzione del farmaco, questi medicinali sono gravati da costi particolarmente onerosi per il SSN, per il quale la corretta allocazione delle risorse terapeutiche ed economiche rappresenta una sfida costante. In questo scenario i medicinali biosimilari possono svolgere un ruolo nodale offrendo l'opportunità di garantire l'accesso ai farmaci biologici per tutti i pazienti che ne necessitano e contribuendo, nel contempo, alla sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari. La commercializzazione dei farmaci biosimilari può contribuire a migliorare l'accesso ai farmaci in due modi: in primo luogo i biosimilari possono rendere farmaci biologici poco accessibili, perché ad alto costo, più sostenibili e fruibili, innescando meccanismi di competitività dei mercati e, come conseguenza, favorendo la riduzione dei prezzi in secondo luogo, i risparmi generati dall'utilizzo dei biosimilari possono contribuire al finanziamento della spesa per l'accesso rimborsato ai nuovi farmaci, anche biotecnologici, rendendo sempre più accessibile l'innovazione terapeutica.

Il mercato europeo per i biosimilari è rilevante e in espansione, non solo per le aziende produttrici di questi farmaci, ma anche per i sistemi sanitari che sostengono i costi di tali prodotti. Tuttavia è da evidenziare che esistono notevoli differenze tra gli Stati Membri dell'UE relativamente sia ai tassi di utilizzo dei biosimilari, sia alle politiche di fissazione e regolazione dei prezzi.

In Italia le procedure di definizione del prezzo e della rimborsabilità prevedono, in analogia alle procedure dei farmaci equivalenti o generici, che il prezzo dei prodotti biosimilari sia determinato, mediante una procedura negoziale condotta dall'AIFA con il produttore (Delibera CIPE 1° febbraio 2001), a un valore di prezzo inferiore almeno del 20% rispetto al prezzo del prodotto biologico di riferimento.<sup>7</sup>

<sup>7</sup>Il Decreto Legge 13 settembre 2012, n.158 coordinato con la Legge di conversione 8 novembre 2012, n.189 ha introdotto per i farmaci generici e biosimilari un meccanismo di riduzione automatica del prezzo e la garanzia della medesima classificazione di rimborsabilità degli originatori, laddove tali riduzioni di prezzo risultino convenienti per il SSN. Il Decreto ministeriale del 4 aprile 2013 aveva poi definito i "Criteri di individuazione degli scaglioni per la negoziazione automatica dei generici e dei biosimilari" (pubblicato su GU n.131 del 6 giugno 2013), individuando le riduzioni "convenienti" per il SSN.



L'argomento della sostituibilità, che caratterizza il mondo dei farmaci equivalenti o generici, rappresenta un aspetto importante anche per l'affermazione dei medicinali biosimilari.

Prima di affrontare in dettaglio l'argomento della sostituibilità appare necessario fare chiarezza circa concetti di intercambiabilità e di sostituibilità.

Riguardo al concetto di **intercambiabilità** riferita alla pratica medica si riportano le seguenti definizioni disponibili:

- Secondo la definizione dell'OMS è prodotto farmaceutico intercambiabile: *“un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere sostituito ad esso nella pratica clinica”* (Ref: WHO Technical Report Series, No. 937, 2006).
- L'intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro, che si prevede produca il medesimo effetto clinico in un determinato contesto clinico in qualsiasi paziente, su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore (definizione *Biosimilars Consensus Information Paper*).<sup>8</sup>

La **sostituibilità** fa, invece, riferimento alla pratica di sostituire un farmaco con un altro farmaco, spesso più economico per il Servizio Sanitario o per il paziente, che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione e sia bioequivalente con il medicinale di riferimento sulla base di appropriati studi di biodisponibilità.

La **sostituibilità automatica** (degli equivalenti) da parte dei farmacisti si riferisce alla pratica per cui il farmacista ha la facoltà, oppure è tenuto, conformemente a norme nazionali o locali, a dispensare, al posto del medicinale prescritto, un farmaco equivalente e intercambiabile, senza consultare il medico prescrittore.

In merito alla sostituibilità automatica dei biosimilari, la legislazione europea ha affidato alle Autorità nazionali competenti dei differenti Stati Membri autonomia deci-

<sup>8</sup>In ambito esclusivamente statunitense, i termini “intercambiabile” o “intercambiabilità”, in riferimento ad un prodotto biologico, indicano che *“il prodotto biosimilare può essere sostituito al prodotto di riferimento senza l'intervento del medico che ha prescritto quest'ultimo.”* (*Biologics Price Competition and Innovation Act*, BPCI Act SEC. 7002 b). In tale contesto, la definizione di intercambiabilità di un biosimilare rispetto al prodotto di riferimento viene, infatti, stabilita, da parte di una commissione della *Food and Drug Administration* (FDA) sulla base della documentazione che deve essere presentata, rispondendo a specifici criteri definiti a priori. Quindi, una volta definito intercambiabile il prodotto biosimilare, non è necessaria per la sua sostituzione la decisione del clinico sul singolo caso.



sionale e legislativa in materia. Tuttavia, l'EMA ha precisato che le proprie raccomandazioni sull'immissione in commercio dei medicinali non riguardano l'opportunità o meno di utilizzare un medicinale biosimilare o il suo originatore in maniera intercambiabile e che la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale specifico da impiegare, di riferimento piuttosto che biosimilare, debba essere affidata a personale sanitario qualificato (Ref. EMEA/74562/2006 Rev. 1; EMA/837805/2011).

In Italia la posizione dell'AIFA chiarisce che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati *sic et simpliciter* alla stregua dei prodotti generici, o equivalenti.

Pur considerando che la scelta di trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, a quest'ultimo è anche affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari.

Come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione, il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento. Per tale motivo, l'AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento. Tale considerazione vale tanto per i pazienti *naïve* quanto per i pazienti già in cura.

Inoltre, in considerazione del fatto che il processo di valutazione della biosimilarità è condotto, dall'EMA e dalle Autorità regolatorie nazionali, al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze disponibili, non sono necessarie ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello regionale o locale.

Si rappresenta, infine, che l'AIFA si riserva, comunque, di valutare caso per caso l'applicabilità dei principi generali enunciati in questo *Position Paper*, nonché di modificare le proprie posizioni sui singoli prodotti e/o sulle singole categorie terapeutiche, tenendo conto del tempo di commercializzazione dei medicinali interessati, delle evidenze scientifiche acquisite e del numero di pazienti trattati nella pratica clinica, nonché degli PSUR presentati all'EMA, degli studi PAES e PASS, e delle informazioni estrapolabili da eventuali registri di utilizzo e di monitoraggio.



Lo sviluppo e l'utilizzo dei farmaci biosimilari rappresentano un'opportunità essenziale per l'ottimizzazione dell'efficienza dei sistemi sanitari ed assistenziali, avendo la potenzialità di soddisfare una crescente domanda di salute, in termini sia di efficacia e di personalizzazione delle terapie sia di sicurezza d'impiego.

I medicinali biosimilari rappresentano, dunque, uno strumento irrinunciabile per lo sviluppo di un mercato dei biologici competitivo e concorrenziale, necessario alla sostenibilità del sistema sanitario e delle terapie innovative, mantenendo garanzie di efficacia, sicurezza e qualità per i pazienti e garantendo loro un accesso omogeneo, informato e tempestivo ai farmaci, pur in un contesto di razionalizzazione della spesa pubblica.



- Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act SEC. 7002 b
- Carson KL. Flexibility—The guiding principle for anti-body manufacturing. Nat Biotech 2005; 23:1054-8.
- Consensus Information Paper 2013. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products
- Documento di consenso - Cosa c'è da sapere riguardo ai Medicinali Biosimilari - Informazioni per i pazienti, EMA e Commissione Europea (gennaio 2017)
- Domande e risposte sui medicinali biosimilari - Q&A 27 September 2012 (EMA/837805/2011)
- EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications -Document September 2012 (EMA/940451/2011)
- EMA Concept Paper "Revision of the guideline on similar biological medicinal product" (CHMP/BMWP/572643/2011)
- EMA Guideline "Similar biological medicinal products" (CHMP/437/04)
- EMA Guideline "Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance - Quality issues" (CPMP/ICH/5721/03)
- EMA Guideline "Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues" (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005)
- EMA Guideline "Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues" (EMEA/CHMP/BWP/49348/2005)
- EMA Guideline "Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues" (/CHMP/BWP/247713/2012)
- EMA Guideline on "Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues "(EMA/CHMP/BMWP/403543/2010)
- EMA Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo use (EMA/CHMP/BMWP/86289/2010 Rev.2)
- EMA Guideline "Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins" (EMEA/CHMP/BMWP/301636/08)
- EMA Guideline "Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha" (EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006)
- EMA "Guideline on similar biological medicinal products" (23 October 2014 CHMP/437/04 Rev 1)
- EMA Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - EMA/169546/2012 - Module X - Additional monitoring
- EMA Information guide for healthcare professionals
- EMA What I need to know about Biosimilar Medicines - Information for patients  
Guideline on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), WHO 2009

- EMA CHMP Assessment Report For Herceptin:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/000278/WC500153233.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_Variation/human/000278/WC500153233.pdf)
- EMA CHMP Assessment Report for Aranesp:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/000332/WC500026148.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000332/WC500026148.pdf)
- ICH topic S6 – Note for guidance on preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (CPMP/ICH/302/95)
- ICH guideline Q6B: Note For Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (CPMP/ICH/365/96)
- ICH guideline Q5E: Note for guidance on biotechnological/biological products subjected to changes in their manufacturing process (CPMP/ICH/5721/03)
- ICH guideline Q5C: Note for guidance on quality of biotechnological products: Stability testing of biotechnological/biological products (CPMP/ICH/138/95)
- Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines On Registration Requirements To Establish Interchangeability World Health Organization WHO Technical Report Series, No. 937, 2006
- Pani L., Montilla S, Pimpinella G, Bertini Malgarini R, - Biosimilars: the paradox of sharing the same pharmacological action without full chemical identity. Expert Opin Biol Ther. 2013 Oct;13(10):1343
- Schiestl M, Stangler T, Torella C, Čepeljnik T, Toll H, Grau R., - Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals, Biotechnol. 2011 Apr;29(4):310-2
- Schneider CK - Biosimilars in rheumatology: the wind of change, Ann Rheum Dis. 2013 Mar;72(3):315-8
- Weise M. et al. - Biosimilars: what clinicians should know, Blood 2012 Dec; 120 (26) 5111-7
- Zelenetz AD et al., - NCCN Biosimilars White Paper: regulatory, scientific, and patient safety perspectives, J Natl Compr Canc Netw 2011 Sept; 9: Suppl 4: S1- -22





